

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 37 30 298 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 37 30 298.1
㉔ Anmeldetag: 10. 9. 87
㉕ Offenlegungstag: 24. 3. 88

⑤1 Int. Cl. 4:
A 61 L 25/00
A 61 L 27/00
// C07C 59/08,
59/255,59/265,55/08,
55/10,57/15,101/22,
59/19,59/245,
A61K 49/02

DE 37 30 298 A 1

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1
10.09.86 JP P 61-211733 01.11.86 JP P 61-259617

⑦1 Anmelder:
Showa Denko K.K., Tokio/Tokyo, JP

⑦4 Vertreter:
Cohausz, W., Dipl.-Ing.; Knauf, R., Dipl.-Ing.;
Cohausz, H., Dipl.-Ing.; Werner, D., Dipl.-Ing.;
Redies, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte,
4000 Düsseldorf

⑦2 Erfinder:
Kimura, Yoshitaka, Tokio/Tokyo, JP; Furuta, Yuji;
Miyazaki, Kunihiro; Hiraiwa, Tadashi, Shiojiri,
Nagano, JP

⑤4 Hartgewebeersatzstoffgemisch

Ein Hartgewebezusatzstoffgemisch umfaßt einen pulverförmigen Bestandteil, der hauptsächlich $\text{Ca}_{n+2}(\text{PO}_4)_2\text{O}_{n-1}$, wobei n ein Wert von 1,9 bis 4,8 ist, und einen flüssigen Bestandteil, der auf einer organischen Säure, vorzugsweise auf einer des TCA-Zyklus, oder einem Polymer einer organischen Säure basiert. Dieses Gemisch hat eine gute Affinität zu lebenden Organismen, eine hohe Druckfestigkeit und eine niedrige Zersetzungsrate.

DE 37 30 298 A 1

Patentansprüche

1. Hartgewebeersatzstoffgemisch enthaltend einen pulverförmigen Bestandteil, der hauptsächlich $\text{Ca}_{n+2}(\text{PO}_4)_2\text{O}_{n-1}$, wobei n ein Wert zwischen 1,9 und 4,8 ist, und einen flüssigen Bestandteil enthält, der auf einer organischen Säure oder auf deren Polymer basiert.
2. Gemisch gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der pulverförmige Bestandteil Trikalziumphosphat, Hydroxyapatit und Kalziumoxid zusätzlich zum $\text{Ca}_{n+2}(\text{PO}_4)_2\text{O}_{n-1}$ enthält.
3. Gemisch gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der pulverförmige Bestandteil mehr als 80 Gew.-% des $\text{Ca}_{n+2}(\text{PO}_4)_2\text{O}_{n-1}$ enthält.
4. Gemisch gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der pulverförmige Bestandteil einen Durchmesser von weniger als 44 μm hat.
5. Gemisch gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der pulverförmige Bestandteil weiter ein X-ray-Kontrastmittel enthält.
6. Gemisch gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der flüssige Bestandteil eine organische Säure des menschlichen Tricarbonsäurezyklus enthält.
7. Gemisch gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Säure ausgewählt ist aus der Gruppe Zitronensäure, Apfelsäure, Malonsäure, Weinsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Asparaginsäure und Brenstraubensäure.
8. Gemisch gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der flüssige Bestandteil andere organische Säuren als die des Tricarbonsäurezyklus enthält.
9. Gemisch nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der flüssige Bestandteil ein Polymer eines ungesättigten Monomers mit einer Carboxylgruppe ist.
10. Gemisch gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der flüssige Bestandteil 25—60 Gew.-% der organischen Säure in einem Lösungsmittel umfaßt.
11. Gemisch gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der flüssige Bestandteil anorganische Säuren, ausgewählt aus der Gruppe Phosphorsäure und Salzsäure, umfaßt.
12. Gemisch gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der flüssige Bestandteil 0,5—5 Gew.-% der anorganischen Säure enthält.
13. Gemisch gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß 1 bis 2,2 Gewichtsteile des pulverförmigen Bestandteils pro Gewichtsteil des flüssigen Bestandteils enthält.
14. Gemisch gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Tetrakalziumphosphat die chemische Formel $\text{Ca}_{n+2}(\text{PO}_4)_2\text{O}_{n-1}$ hat, wobei n ein Wert von 1,9 bis 2,2 ist.
15. Hartgewebeersatzstoffgemisch, dadurch gekennzeichnet, daß der pulverförmige Bestandteil hauptsächlich Tetrakalziumphosphat umfaßt und der flüssige Bestandteil auf einer organischen Säure oder deren Polymer basiert.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Gemisch, welches als Ersatzstoff für Hartgewebe des menschlichen Körpers benutzt wird (im folgenden Hartgewebeersatzstoffgemisch genannt). Gemische, die pulverförmige und flüssige Bestandteile enthalten, werden am meisten als Ersatzstoff für Hartgewebe des menschlichen Körpers benutzt. Hierzu zählen auf medizinischem Gebiet Knochenzement, z. B. solcher auf Methylmethacrylbasis, und Zahnwurzelfüllmaterial oder verschiedene Dentalzemente auf zahnärztlichem Gebiet, z. B. solche zum Binden, zum Füllen, zum "back-lining" oder zum Abdichten. Diese Mischungen oder Materialien bestehen hauptsächlich aus natürlichem oder synthetischem Harz und einem anorganischen Material und haben den Nachteil, nachteilige Wirkungen auf lebenden Organismen zu erzeugen. Das heißt, konventionelle Hartgewebeersatzstoffgemische haben Reizwirkung für die Organismen und eine schlechte Affinität zu einem Organismus, was der Heterogenität des Gemisches, das aus Bestandteilen von Organismen erhalten worden ist, zuzuschreiben ist. Somit ist nach einem Hartgewebeersatzstoffgemisch gesucht worden, das keinen Reiz und Fieberzustände verursacht und das sich ausgezeichnet verarbeiten läßt.

Als Material, das mit einem Organismus verträglich ist, sind Hydroxyapatit (HAT) und alpha-Trikalziumphosphat (alpha-TCP) bekannt (ungeprüfte japanische Patentveröffentlichung (Kikai) Nr. 59-1 82 263, 60-2 53 454 und 61-7 10 60). Jedoch kann Hydroxyapatit nicht gehärtet werden, selbst wenn es mit einer organischen Säurelösung oder einer wäßrigen physiologischen Kochsalzlösung gemischt wird, obwohl alpha-TCP gehärtet werden kann, wenn es mit einer organischen Säure oder Wasser gemischt wird. Jedoch ist, obwohl gehärtetes alpha-TCP eine ausreichende Druckfestigkeit hat, die Zersetzungsrate von gehärtetem alpha-TCP hoch, nämlich mehr als 2%. Dies ist ein Nachteil. Der Ausdruck "Zersetzungsrate" bezeichnet die Rate der Gewichtsreduktion einer Masse, die für 24 Stunden in 37°C warmes Wasser eingetaucht ist (japanischer Industriestandard (JIS)-T6602).

Als Füllmittel zum Ausfüllen von Löchern, die durch Wurzelhautentzündung (Periodontites, Paradontites) erzeugt werden, sind kornförmiges beta-TCP und eine härtbare Mischung aus alpha-TCP und einer Polyacrylsäure bekannt. Jedoch sind Füllung und Verarbeitbarkeit des ersteren schlecht. Das letztere hat eine hohe Zersetzungsrate.

Hauptzweck der vorliegenden Erfindungen ist es, ein Hartgewebeersatzstoffgemisch für verschiedene Verwendungen zur Verfügung zu stellen, das ohne Reizwirkung eine hohe Affinität zum Organismus aufweist bei entsprechender Handhabung bzw. in angemessener Anbindezeit zu einer Hartmasse gehärtet werden kann.

Das genannte Ziel wird durch ein Hartgewebeersatzstoffgemisch erreicht, das aus einem pulverförmigen Bestandteil, welcher hauptsächlich aus $\text{Ca}_{n+2}(\text{PO}_4)_2\text{O}_{n-1}$ zusammengesetzt ist, wobei n eine Zahl zwischen 1,9

und 4,8 ist, und einem flüssigen Bestandteil besteht, welcher auf einer organischen Säure oder einem Polymer einer organischen Säure basiert.

Die charakteristischen Merkmale der vorliegenden Erfindung sind die Benutzung eines spezifischen Kalziumphosphats als pulverförmiger Bestandteil und die Verwendung einer organischen Säure, vorzugsweise aus dem Tricarbonsäurezyklus (TCA-Zyklus, auch als Zitronensäurezyklus bezeichnet) oder eines Polymers davon, als Hauptkomponenten des flüssigen Bestandteils.

Es ist allgemein bekannt, daß anorganische Komponenten von biologischem Hartgewebe, wie z. B. Knochen und Zähnen, Kalziumphosphate enthalten, z. B. Hydroxyapatit (brushite). Kürzlich haben anorganische Materialien, welche ähnlich den obigen Biomaterialien sind, Interesse gefunden, weil sie ein Sicherheitsfaktor für den lebenden Organismus sind. Solche anorganischen Biomaterialien werden eingeteilt in bioaktive und bioinerte Stoffe je nach Aktivität bei der Wechselwirkung mit dem lebenden Organismus.

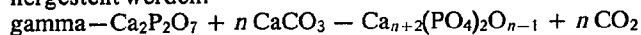
Das in der vorliegenden Erfindung verwendete Kalziumphosphat ist ein anorganisches Material mit einer Affinität zum Organismus, welche vergleichbar der des Hydroxyapatits ist. Dieses Kalziumphosphat ist dadurch charakterisiert, daß es bei der Substitution eines Knochens in seinen Eigenschaften an die Zersetzungerscheinungen in einem lebenden Organismus angepaßt ist. Es ist bekannt, daß dieses Kalziumphosphat bioaktiv ist und in Hydroxyapatit unter bestimmten Bedingungen umgewandelt wird.

Um die Benutzung des Materials sowohl als Zement als auch als Ersatzstoff für Hartgewebe zu ermöglichen, muß in der Praxis eine Mischung des Kalziumphosphats und des flüssigen Bestandteils zu einer harten Masse gehärtet werden. Die gehärtete Masse sollte neutral oder nahezu neutral sein und nicht zersetzt werden. Eine ernsthafte Untersuchung dieser Faktoren ist noch nicht gemacht worden, aber es ist herausgefunden worden, daß, obwohl alpha-TCP mit einer organischen Säure gehärtet werden kann, dessen Zersetzungsrate hoch ist und es entsprechend seiner hohen Azidität Entzündungen im lebenden Organismus hervorrufen kann.

Der Hartgewebeersatzstoffgemisch der vorliegenden Erfindung zu einer harten Masse ist härtbar, hat eine niedrige Zersetzungsrate und einen neutralen oder nahezu neutralen pH-Wert.

Das Kalziumphosphat, das in der vorliegenden Erfindung genutzt wird, hat die folgende chemische Formel: $\text{Ca}_{n+2}(\text{PO}_4)_2\text{O}_{n-1}$, wobei n ein Wert zwischen 1,9 und 4,8 ist. Wenn n einen Wert zwischen 1,9 und 2,1 hat, liegt Tetrakalziumphosphat vor, wenn n weniger als 1,9 ist, ist die Azidität des Gemisches zu hoch, und wenn n größer als 4,8 ist, ist die Alkalität des Gemisches zu hoch. In beiden Fällen ist Kalziumphosphat nicht als Biomaterial geeignet. Das genannte Kalziumphosphat, das in der vorliegenden Erfindung verwendet wird, kann weitere Kalziumphosphate oder ähnliches, wie z. B. Trikalziumphosphat, Hydroxyapatit und Kalziumoxid in geringen Mengen enthalten, aber es sollten vorzugsweise 80 Gew.-% oder mehr Kalziumphosphat mit der Formel $\text{Ca}_{n+2}(\text{PO}_4)_2\text{O}_{n-1}$ enthalten sein.

Das Kalziumphosphat mit der oben genannten Formel kann z. B. durch die folgende chemische Reaktion hergestellt werden:



wobei gamma— $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ und CaCO_3 in einem Verhältnis gemischt werden, bei dem n zwischen 1,9 und 4,8 liegt. CaCO_3 kann ersetzt werden durch CaO usw. Für die Reaktionstemperatur ist ein Bereich zwischen 1200 und 1700°C angemessen. Das resultierende Kalziumphosphat kann durch die Formel $\text{Ca}_{n+2}(\text{PO}_4)_2\text{O}_{n-1}$ ausgedrückt werden, aber es kann Trikalziumphosphat, Hydroxyapatit, Kalziumoxid usw. in geringen Mengen in Abhängigkeit von verschiedenen Bedingungen der Reaktion, z. B. Erhitzungstemperatur, Temperaturerhöhungsrate, Feuchtigkeitsgehalt in dem Kühler, in welchem das Produkt nach dem Erhitzen eingeführt wird, usw. enthalten. Eine Mischung des Startmaterials kann unter einem Druck von beispielsweise mehr als 0,1 ton/cm² zugemischt werden, wobei bei der Gummi- bzw. Abdruckmethode (rubber or mold press method) zuvor auf 1200°C oder mehr erhitzt wird. Das so erhaltene durch Kompression geformte Kalziumphosphat hat eine höhere Schüttdichte und eine höhere Druckfestigkeit.

Der pulverförmige Bestandteil der vorliegenden Erfindung sollte vorzugsweise eine Partikelgröße von ungefähr 44 µm oder mehr haben.

Der Pulverbestandteil kann nötigenfalls Zusatzstoffe enthalten, wie z. B. X-Strahlen-Bild-Mittel (X-ray image media).

Der in der vorliegenden Erfindung benutzte flüssige Bestandteil basiert auf einer organischen Säure, welche vorzugsweise eine Säure des TCA-Zyklus ist, nämlich Zitronen-, Apfel-, Malon-, Wein-, Milch-, Bernstein-, Fumar-, Asparagin-, Brenztrauben- und Oxalsäure. Die organische Säure kann eine organische Säure sein, die nicht dem TCA-Zyklus angehört, z. B. Acrylsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure und Itakonsäure. Der flüssige Bestandteil kann ein Polymer einer organischen Säure oder eines ungesättigten Monomers mit einer Carboxylgruppe sein. Das Polymer kann ein Homopolymer oder ein Copolymer sein. Die organische Säure ist vorzugsweise in Mengen von 25–60 Gew.-% in dem flüssigen Bestandteil enthalten. Weniger als 25 Gew.-% einer organischen Säure sind nicht ausreichend für eine vollständige chemische Reaktion, weil das Gemisch unvollständig aushärtet. Mehr als 60% einer organischen Säure setzen die Bearbeitbarkeit herab (Aushärtungszeit), was sehr wichtig für ein Hartgewebeersatzstoffgemisch ist, und führen außerdem zu einem zu harten Gemisch der pulverförmigen und flüssigen Bestandteile, was deren Handhabung erschwert.

Der flüssige Bestandteil kann eine anorganische Säure enthalten, z. B. Phosphorsäure oder Salzsäure in geringen Mengen, z. B., 0,5 bis 5 Gew.-% des flüssigen Bestandteils, um die Eigenschaften insbesondere die Druckfestigkeit des gehärteten Gemisches zu verbessern.

Der flüssige Bestandteil liegt vorzugsweise in wäßriger Lösung vor.

Der flüssige Bestandteil kann nötigenfalls Zusatzstoffe enthalten, z. B. ein wasserlösliches Kalziumsalz und einen pH-Wert-Regulierer.

Das Mischverhältnis von pulverförmigen und flüssigen Bestandteilen beträgt 1,0 bis 2,2 Gewichtsteile des Pulverbestandteils pro Gewichtsteil des flüssigen Bestandteils, wenn der flüssige Bestandteil 25 bis 60 Gew.-%

einer organischen Säure oder von deren Polymer, wie oben erwähnt, enthält. Eine geringere Menge des pulverförmigen Bestandteils ergibt eine zu lange Härungszeit und eine größere Menge des pulverförmigen Bestandteils erschwert das Mischen des Gemisches.

Die folgende Tabelle zeigt eine typische Rezeptur in Gew.-% von pulverförmigen und flüssigen Bestandteilen eines Hartgewebezusatzstoffgemisches gemäß der vorliegenden Erfindung.

Tabelle I

Pulverförmiger Bestandteil:	
10 $\text{Ca}_{n+2}(\text{PO}_4)_2\text{O}_{n-1}$; $n = 2,0-4,8$	70—100%
X-Strahlen-Bild-Mittel (X-ray image media)	
BaSO_4 , CHI_3 , Na_2FPO_3 , CaF_2	weniger als 30%
Flüssige Bestandteile:	
15 Organische Säure des TCA-Zyklus	
(Zitronen-, Wein-, Oxal-, Apfelsäure usw.)	25—60%
Gereinigtes Wasser	35—30%
Zusatzstoffe	00—05%
20 Das Hartgewebezusatzstoffgemisch gemäß der vorliegenden Erfindung kann wie unten beschrieben benutzt werden, da es einen angemessenen Bearbeitungsspielraum bzw. eine angemessene Härungszeit für verschiedene Verwendungen läßt und sofort im lebenden Organismus zu einer harten Masse gehärtet wird.	
Auf medizinischem Gebiet kann es als Knochenzement zum Verbinden oder Füllen von körpereigenen oder künstlichen Knochen oder von Fugen verwendet werden. Es kann auch als Knochenersatzstoff verwendet	
25 werden, wenn es in einem fehlerhaften Teil des Knochens in Form eines flüssigen Schlammes, der pulverförmige und flüssige Bestandteile enthält, eingefüllt wird.	
Auf zahntechnischem Gebiet kann das erfindungsgemäße Gemisch hauptsächlich zum Verbinden oder Füllen benutzt werden, aber es kann auch für "backlining" oder Abdichten wegen seiner ausgezeichneten Affinität zum Organismus benutzt werden.	
30 Nach dieser Darstellung kann ein Gemisch, das pulverförmige Bestandteile hauptsächlich aus Tetrakalziumphosphat und flüssige Bestandteile auf der Basis von organischen Komponenten mit einer Karboxylgruppe oder deren Polymer enthält, vorzugsweise als Füllgemisch für Knochen oder Zähne benutzt werden. Dieses Gemisch hat eine relativ hohe Druckfestigkeit (höher als 700 kg/cm ²), eine niedrige Zersetzungsrate (niedriger als 1 Gew.-%), eine gute Affinität zum lebenden Organismus und eine gute Bearbeitbarkeit.	
35 Die vorliegende Erfindung wird nun anhand der folgenden Beispiele beschrieben.	

Beispiele 1 bis 7

Pulverförmiges Kalziumcarbonat (CaCO_3) und pulverförmiges gamma-Kalzium Pyrophosphat (gamma- $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$) werden in einem Molverhältnis, wie in Tabelle 2 gezeigt, gemischt. Die Mixtur wird an der Luft bei einer Temperaturerhöhungsrate von 20°C/min auf eine Temperatur, wie in Tabelle zwei gezeigt, erhitzt, bei dieser Temperatur von zwei Stunden gehalten und dann abgekühlt bei einer Temperaturreduktionsrate von 40°C/min. Die resultierende $\text{Ca}_{n+2}(\text{PO}_4)_2\text{O}_{n-1}$ -Masse wurde zerstoßen und in einer Kugelmühle gemahlen und dann in einem 44-µm-Sieb gesiebt, um ein Pulver zu erhalten, das eine mittlere Partikelgröße hat, wie sie in

Tabelle II

50	Beispiel Nr.	Mullverhältnis des $\text{CaCO}_3/\text{gamma-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$	Erhitzungs-temperatur (°C)	Mittlere Partikelgröße (µm)
	1	2,0	1250°C	6,8 µm
55	2	2,0	1350°C	7,2 µm
	3	2,5	1450°C	6,6 µm
	4	3,0	1500°C	7,5 µm
	5	3,5	1550°C	7,2 µm
	6	4,5	1600°C	6,2 µm
60	7	4,8	1650°C	5,8 µm

Das resultierende Kalziumphosphat, welches durch die Formel $\text{Ca}_{n+2}(\text{PO}_4)_2\text{O}_{n-1}$ ausgedrückt werden kann, wurde in einer wäßrigen Lösung von 40% Zitronensäure und 10% Weinsäure (Wassergehalt 50%) in einem Gewichtsverhältnis von Puder zu Flüssigkeit von 1,5 gemixt und gehärtet bei Umgebungstemperatur. Die benötigten Zeiten für das Härten sind in Tabelle III aufgeführt.

Die so erhaltenen erhärteten Körper wurden Messungen bezüglich der Druckfestigkeit gemäß JIS-T6602, Zersetzungsrate gemäß JIS-T6602 und des pH-Werts unterworfen. Die Resultate sind in Tabelle III aufgeführt.

Tabelle III

Beispiel Nr.	Pulverförmiger Bestandteil Nr. (min)	Härtungszeit (kg/cm ²)	Druckfestigkeit (%)	pH-Wert der Lösung
1	1	6,5	1420	6,98
2	2	5,0	1340	6,92
3	3	5,5	1180	7,03
4	4	7,0	1260	7,04
5	5	6,5	1110	7,10
6	6	6,0	1060	6,96
7	7	5,5	1140	6,92

5

10

15

Beispiel 8

Pulverförmiges Kalziumcarbonat und pulverförmiges gamma-Kalziumpyrophosphat wurden gemischt in einem Molverhältnis von 1:2 und auf 1250°C für drei Stunden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das erhaltene Tetrakalziumphosphat gemahlen und gesiebt mit einem 44-µm-Sieb. Das erhaltene durchgesiebte Pulver wurde mit einer wäßrigen Lösung eines Copolymers (mittleres Molekulargewicht von 30 000) aus 85 Gew.-% Akrylsäure und 15 Gew.-% Itakonsäure (Wassergehalt 50 Gew.-%) in einem Pulver-Flüssigkeits-Gewichtsverhältnis von 1,5 gemischt und bei Umgebungstemperatur gehärtet.

20

Der gehärtete Körper hatte eine Druckfestigkeit von 750 kg/cm² gemäß JIS-T6602 und eine Zersetzungsrate von 0,5 Gew.-%. Die obige gehärtete Mixtur wurde in das Mark des Oberschenkels einer Ratte eingepflanzt und eine pathologische Beobachtung durchgeführt. Im Ergebnis wurden im wesentlichen keine entzündeten Zellen beobachtet. Die Fremdkörperabstoßung war gering und die Bildung von Knochen begann in drei bis vier Tagen. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen des alpha-TCP, welches eine gute Organismenaffinität hat.

25

Beispiel 9

30

Pulverförmiges Kalziumcarbonat und pulverförmiges gamma-Kalziumpyrophosphat wurden gemischt in einem Molverhältnis von 1:1, erhitzt auf 1250°C für drei Stunden, um alpha-TCP zu bilden, welches gemahlen und gesiebt wurde mit einem 44-µm-Sieb. Von dem erhaltenen durchgesiebten Pulver wurde ein gehärteter Körper auf dieselbe Weise wie in Beispiel 8 hergestellt. Der gehärtete Körper hatte eine Druckfestigkeit von 950 kg/cm² und eine Zersetzungsrate von 2,1 Gew.-%.

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -